

(98)

Diagnostyka i postępowanie w grzybiczych zakażeniach rogówki

Fungal infections of the cornea – diagnostics and management

Beata Rymgajło-Jankowska, Ewa Rakowska, Dariusz Haszcz, Agnieszka Kudasiewicz-Kardaszewska, Ewa Suchodoła-Ratajewicz, Agnieszka Bielińska, Zbigniew Zagórski

Z Katedry i Kliniki Okulistyki Akademii Medycznej w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Zbigniew Zagórski

Summary:

Fungal keratitis, an important cause of corneal infectious disease, is one of the most challenging types of microbial keratitis to diagnose, isolate the etiologic fungal organism and treat successfully. *Aspergillus* spp. are most commonly responsible for fungal keratitis worldwide. Most cases occur in hot, humid climates. Fungi invade the ocular surface only when it is compromised and gain access into the corneal stroma through a defect in the epithelial barrier. Pathogens multiply then, and cause inflammatory reaction together with tissue necrosis. Symptoms of fungal keratitis typically are not as acute as those of other forms of microbial keratitis. On examination, both signs seen in other forms of microbial keratitis and specific features of fungal keratitis are observed. In all cases with suspected fungal keratitis, corneal smears and cultures should be performed as soon as possible. Antifungal therapy should be restricted to those cases with fungus-positive laboratory results. The use of topical corticosteroids in the treatment of fungal keratitis is contraindicated. In about one-third of patients pharmacological therapy is not successful. In those cases, surgical intervention is essential. The main goal of surgical intervention is to control infection and maintain the integrity of the globe. The most commonly performed surgery in fungal keratitis is therapeutic penetrating keratoplasty. The use of topical corticosteroids is contraindicated in early postoperative period.

Słowa kluczowe:

grzybicze infekcje rogówki, badania laboratoryjne, leki przeciwgrzybicze, biopsja rogówki, leczniczy przeszczep drążący rogówki.

Key words:

fungal keratitis, corneal smears and cultures, antifungal therapy, corneal biopsy, therapeutic penetrating keratoplasty.

Grzybicze infekcje rogówki stanowią jedno z trudniejszych wyzwań diagnostycznych i terapeutycznych w okulistycznej praktyce klinicznej. Trudności dotyczą postawienia szybkiego i właściwego rozpoznania, laboratoryjnego potwierdzenia obecności patogenów grzybiczych oraz efektywnego leczenia. Świadomość powszechności występowania grzybów i możliwości wystąpienia infekcji grzybiczej, a także głębsze poznanie obrazu klinicznego tych zakażeń, wprowadzenie nowych metod mykologicznej diagnostyki laboratoryjnej oraz opracowanie nowych leków przeciwgrzybiczych dają nadzieję na skuteczną pomoc klinicystom w rozwiązaniu problemu infekcji grzybiczych.

Grzybicze zapalenia rogówki wywołane przez grzyby pleśniowe należą do najczęstszych przyczyn infekcji powierzchni oka. Większość tych przypadków odnotowuje się w gorących i wilgotnych strefach klimatycznych. W Indiach, Nepalu, Bangladeszu, Ghanie i Paragwaju patogeny grzybicze wywołują od 20% do nawet 60% wszystkich infekcji rogówki (1). Mykotyczne zapalenia rogówki występują natomiast rzadko w klimacie umiarkowanym, np. w północnej części Stanów Zjednoczonych oraz w Europie Zachodniej odsetek tych zakażeń sięga zaledwie 3%. W południowych stanach USA grzybicze zapalenia rogówki zdarzają się częściej i sięgają 16% na Florydzie (2,3).

Zdecydowanie najczęstszymi czynnikami etiologicznymi grzybiczych infekcji rogówki na świecie są grzyby z gatunku *Aspergillus* sp. (3).

Gatunek *Aspergillus* sp. charakteryzuje się jednak mniejszą agresywnością i lepiej odpowiada na leczenie przeciwgrzybicze niż gatunek *Fusarium* sp. (4).

Grzyby drożdżakowe / Yeast <i>Candida</i> sp.
Grzyby strzępkowe przegrodowe / Filamentous septated Jasnostrzępkowe / Nonpigmented hyphae (hyaline) <i>Fusarium</i> sp. <i>Aspergillus</i> sp.
Ciemnostrzępkowe / Pigmented hyphae (dematiaceous) <i>Alternaria</i> sp. <i>Curvularia</i> sp.
Grzyby strzępkowe bezprzegrodowe / Filamentous nonseptated <i>Mucor</i> sp.

Tab. I. Klasyfikacja trzech typów grzybów wywołujących grzybicze zapalenia rogówki wg Harissi-Dagher M, Colby K: *Fungal infections of the cornea*. Contemporary Ophthalmology 2006, 5(20), 1-8.

Tab. I. Classification of three types of fungi involved in fungal keratitis. Acc.to: Harissi-Dagher M., Colby K.: *Fungal infections of the cornea*. Contemporary Ophthalmology 2006, 5(20), 1-8.

Patogeny grzybicze atakują powierzchnię oka jedynie w przypadkach osłabienia jej naturalnej odporności. Grzyby dostają się do istoty właściwej poprzez ubytki bariery, jaką stanowi nabłonek rogówki. W zdecydowanej większości przypadków

ubytki nabłonka spowodowane są urazem zewnętrznym, w tym mikrourazem nabłonka wynikającym z noszenia soczewek kontaktowych. Do pozostałych przyczyn należy zaliczyć schorzenia powierzchni oka lub wcześniejsze zabiegi chirurgiczne rogówki.

Patogeny grzybicze namnażają się w istocie właściwej rogówki, a wydzielane mykotoksyny wywołują silną reakcję zapalną, z martwicą otaczającą tkanek włócznie. Mikroorganizmy grzybicze mogą również penetrować błonę Descemeta i zajmować wnętrze gałki ocznej (5).

Uraz i mikrouraz gałki ocznej to najczęstsze czynniki ryzyka grzybiczych zapaleń rogówki – dotyczą one prawie 50% przypadków (6). Zazwyczaj do urazu dochodzi na wolnym powietrzu, gdzie następuje bezpośredni kontakt z materiałem organicznym. Również noszenie soczewek kontaktowych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia grzybiczych infekcji rogówki. Zanim ostatnio zaobserwowano wzrost częstości mykotycznych zakażeń rogówki, odnotowywano 4% zachorowań w przypadku używania kosmetycznych soczewek kontaktowych i 27% w przypadku stosowania soczewek korekcyjnych (7).

Stosowanie miejscowych leków kortykosteroidowych osłabia odpowiedź immunologiczną oka przeciwko patogenom chorobotwórczym (8). Owrzodzenia neurotroficzne, będące następstwami infekcji wirusami *Herpes zoster* i *Herpes simplex*, nadużywanie miejscowych leków znieczulających (9), wiosenne i atopowe zapalenie rogówki i spojówek (10), a także przebyte wcześniejsze zabiegi operacyjne rogówki (11,12) stanowią ważne czynniki ryzyka grzybiczych zakażeń powierzchni oka. Schorzenia układowe osłabiające znacznie odporność organizmu, tj: cukrzyca, choroby przewlekłe, nosicielstwo wirusa HIV lub AIDS mogą również podwyższać ryzyko wystąpienia grzybiczej infekcji rogówki (6).

Objawy grzybiczego zapalenia rogówki są zwykle mniej nasilone niż w przypadku zapalenia bakteryjnego. W badaniu przedmiotowym obserwuje się zarówno cechy nieswoiste, spotykane także w innych postaciach zapaleń rogówki: nacieczenie ropne, nastrzyk spojówek, ubytki nabłonka rogówki, nacieczenie istoty właściwej, płytki śródbłonkowe, stan zapalny w komorze przedniej oka wraz z poziomem ropy, jak i cechy charakterystyczne dla infekcji wywołanych patogenami grzybiczymi. W przypadkach zapaleń wywołanych przez grzyby nitkowate obserwuje się uniesione, strzępkowate, rozgałęziające się owrzodzenia, barwy szaro-białej o suchej, szorstkiej strukturze i nieregularnych pierzastych granicach oraz zmiany satelitarne. Niekiedy widoczne jest głębokie nacieczenie istoty właściwej rogówki przy nieuszkodzonym nabłonku. W miarę postępu grzybiczego zapalenia rogówki początkowe cechy charakterystyczne ulegają zatarciu i obraz kliniczny przypomina ropne bakteryjne zakażenie rogówki z owrzodzeniem. Zapalenia rogówki wywołane przez grzyby z gatunku *Candida sp.* dotyczą zwykle oczu dotkniętych wcześniejszym schorzeniem lub o wybitnie uszkodzonej odporności.

W przypadku podejrzenia zapalenia grzybiczego należy jak najszybciej przeprowadzić diagnostykę laboratoryjną w celu potwierdzenia obecności mikroorganizmów grzybiczych w rogówce. Materiał tkankowy w postaci zeszkobin rogówkowych poddawany jest badaniom bezpośrednim i hodowli na standardowych i mykologicznych podłożach. Podłoże standardowe to głównie agar z krwią, mykologiczne zaś to agar Sabouraud.

Jeżeli istnieją poważne podstawy do podejrzenia infekcji grzybiczej, a hodowle laboratoryjne materiału tkankowego nie wykazują obecności patogenów grzybiczych i dodatkowo stan miejscowy chorego pogarsza się pomimo miejscowej antybiotykoterapii o szerokim spektrum, wskazane jest wykonanie diagnostycznej powierzchownej keratektomii lub biopsji rogówki (13). Uzyskany w ten sposób materiał tkankowy jest również badany laboratoryjnie (bezpośredni preparat mykologiczny, hodowle na standardowych i mykologicznych podłożach) oraz histopatologicznie w celu potwierdzenia obecności grzybów.

Najlepszym barwieniem uwidaczniającym mikroorganizmy grzybicze jest biel fluorowapniowa. Preparat interpretuje się z użyciem mikroskopu fluorescencyjnego. Inne barwienia to metoda Grama (barwi gram-dodatnio grzyby z gatunku *Candida sp.*), metoda Giemsy i oranż akrydyny. Skrawki histologiczne barwione są w kierunku grzybów metodą paS lub Gomoriego (patogeny grzybicze barwią się na czarno).

Nowsze metody diagnostyczne, które nie są jeszcze szeroko rozpowszechnione, to: barwienia immunofluorescencyjne, mikroskopia elektronowa, mikroskopia konfokalna i reakcja łańcuchowej polimerazy (PCR).

Większość dostępnych leków przeciwgrzybiczych stanowią leki mykostatyczne, z wyjątkiem wysokich dawek Amphoterycyny B. Dlatego też skuteczne leczenie farmakologiczne wymaga prawidłowej immunokompetencji chorego i odpowiednio długiego czasu kontynuacji. Do głównych problemów w leczeniu farmakologicznym grzybiczych zapaleń rogówki należą: wybór i dostępność odpowiedniego leku, postępowanie w przypadkach głębokiej infekcji i sposób podania leku. Ogólnie rzecz biorąc, leki przeciwgrzybicze odznaczają się słabą rozpuszczalnością i niewielką zdolnością penetracji przez nielipidowe warstwy, mają też tendencję do toksyczności w dawkach terapeutycznych i przejawiają znaczącą zmienność czułości w badaniach *in vitro* i skuteczności w zastosowaniu *in vivo* (4).

Oprócz wcześniej znanych trzech głównych grup leków przeciwgrzybiczych, do których należą: polieny (Amphoterycyna, Nystatyna, Natamycyna), pirymidyny (Flucytozyna), azole (Clotrimazol, Miconazol, Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol), opracowywana jest czwarta, nowa grupa leków przeciwgrzybiczych – echinocandyny. Celem działania tych leków ma być bezpośrednio ściana komórkowa grzyba, nie zaś jak w przypadku polienów i azoli ergosterol występujący w ścianie komórkowej. Nowym lekiem wśród azoli, triazolem drugiej generacji, jest Voriconazol, dopuszczony do obrotu w USA w 2002 roku. Podawany doustnie, charakteryzuje się doskonałą wchłanianością i szerokim spektrum działania przeciwko grzybom drożdżakowym i pleśniowym. Lek może być podawany miejscowo, dożylnie oraz doustnie. W każdym z tych przypadków osiąga wysokie stężenie w cieczy wodnistej (4).

Włączenie leków przeciwgrzybiczych powinno być poprzedzone laboratoryjnym potwierdzeniem obecności mikroorganizmów grzybiczych w rogówce. W leczeniu miejscowym pierwszym lekiem powinna być 5% zawiesina Natamycyny, podawana co 1 godzinę w ciągu dnia oraz co 2 godziny w nocy. Niestety, lek ten nie jest zarejestrowany w Polsce. W leczeniu miejscowym włącza się także cykloplegiki i monitoruje się ciśnienie wewnątrzgałkowe.

W przypadkach grzybiczych zapaleń rogówki potwierdzonych laboratoryjnie i mających tendencję do poszerzania się, a także w przypadkach głębokiego nacieku w istocie właściwej rogówki oraz gdy stosowane były wcześniej leki kortykosteroidowe, należy rozważyć jednoczesne zastosowanie drugiego leku przeciwgrzybiczego lub całkowite zastąpienie pierwszego leku innym (14). W zapaleniach wywołanych grzybami z gatunku *Aspergillus sp.*, które nie odpowiadają na leczenie miejscowe Natamycyną, Itraconazol lub Miconazol są lekami drugiego wyboru. W zapaleniach wywołanych grzybami z gatunku *Fusarium sp.* i *Candida sp.*, które również nie odpowiadają na leczenie Natamycyną, powinno się rozważyć podawanie 0,15% kropli z Amphoterycyny B co 1 godzinę wraz z Voriconazolem przyjmowanym doustnie (4).

W większości przypadków stabilizacja lub poprawa stanu miejscowego następuje po 48-72 godzinach po włączeniu leczenia przeciwgrzybiczego. Należy wtedy rozważyć zmniejszenie częstości podawania miejscowych leków przeciwgrzybiczych w nocy i w ciągu dnia, uwzględniając widoczną poprawę kliniczną. Do czynników świadczących o skuteczności terapii należą: zmniejszenie się wielkości i głębokości nacieczeń zapalnych, zaokrąglanie się pierzastych brzegów owrzodzenia oraz wchłanianie się zmian satelitarnych.

Czas trwania leczenia przeciwgrzybiczego nie został ściśle określony zarówno klinicznie, jak i doświadczalnie. Ogólnie rzecz biorąc, leczenie przeciwgrzybicze powinno trwać dłużej niż leczenie przeciwbakteryjne. Zaleca się, aby czas trwania kuracji wynosił 12 tygodni. W przypadku wystąpienia objawów toksycznych (toksycznego zapalenia rogówki i spojówek) leki przeciwgrzybicze można odstawić, jeżeli leczenie trwało już przynajmniej 6 tygodni oraz pod warunkiem częstej obserwacji chorego pod względem ewentualnego nawrotu objawów zapalenia (4).

Iniekcje podspójówkowe leków przeciwgrzybiczych są toksyczne i bolesne, dlatego też nie są powszechnie stosowane. Najlepiej tolerowanym lekiem podawanym podspójówkowo jest Miconazol. Iniekcje podspójówkowe stosuje się wyłącznie w przypadkach ciężkich grzybiczych zapaleń rogówki wraz z zapaleniem twardówki i wnętrza oka (15). Stosowanie doustnych leków przeciwgrzybiczych jest konieczne w przypadkach głębokich nacieczeń zapalnych rogówki, w zapaleniu twardówki, zapaleniu wnętrza oka oraz po przeszczepie rogówki z powodu infekcji grzybiczej. Najczęściej stosowanym doustnie lekiem przeciwgrzybiczym jest Ketoconazol. Ostatnio jednak Voriconazol stał się bardzo popularny z powodu osiągania wysokiego stężenia w przedniej komorze oka po podaniu doustnym.

Doniesienia wstępne wskazują, że iniekcje Amphoterycyny B do komory przedniej mogą także odgrywać pozytywną rolę w postępowaniu w głębokim grzybiczym zapaleniu rogówki (16).

Stosowanie kortykosteroidów w leczeniu grzybiczych zapaleń rogówki jest przeciwwskazane. Leki te, podawane przed włączeniem leczenia grzybiczego, pogarszają znacznie przebieg choroby.

W przypadku około 1/3 chorych, w szczególności tych, którzy otrzymywali leki kortykosteroidowe miejscowo, okołogałkowo lub ogólnie, leczenie farmakologiczne nie jest skuteczne. Choroba może postępować, prowadząc do zagrażającej lub prawdziwej perforacji rogówki, a niekiedy do wytworzenia się

descemetociele. W powyższych przypadkach konieczna jest interwencja chirurgiczna.

Grzybicze zapalenia rogówki wymagają często postępowania chirurgicznego. Związane jest to z opóźnieniami we włączeniu leczenia przeciwgrzybiczego lub z niedostępnością leków przeciwgrzybiczych. Najprostszą formą interwencji chirurgicznej jest mechaniczne usuwanie nablodka i nacieczeń zapalnych, które przeprowadza się w znieczuleniu miejscowym z użyciem lampy szczelinowej. Procedura ta może być wykonywana co 24-48 godzin. Usuwane są w ten sposób patogeny grzybicze i martwy materiał tkankowy, co jednocześnie ułatwia penetrację miejscowych leków przeciwgrzybiczych. Keratektomia powierzchowna i biopsja rogówki spełniają także zadanie zarówno diagnostyczne, jak i lecznicze (13).

Najczęściej stosowaną formą postępowania chirurgicznego w grzybiczych infekcjach rogówki jest leczniczy przeszczep drążący. Głównym celem chirurgicznej interwencji jest kontrola zakażenia i zapewnienie ciągłości gałki ocznej.

W postępowaniu pooperacyjnym kontynuuje się podawanie miejscowego leku przeciwgrzybiczego w celu zapobieżenia nawrotowi infekcji. Można także stosować doustne leki przeciwgrzybicze – Ketoconazol, Fluconazol lub Voriconazol. W przypadku niestwierdzenia w badaniu histopatologicznym krążka rogówki obecności mikroorganizmów grzybiczych na granicy rogówki biorcy leczenie przeciwgrzybicze może być odstawione po 2 tygodniach. Chorego należy jednak wnikliwie obserwować pod kątem ewentualnego nawrotu zapalenia w przeszczepie. Jeśli zaś na granicy krążka rogówkowego biorcy stwierdza się patogeny grzybicze, przeciwgrzybicze leczenie miejscowe i ogólne powinno być prowadzone jeszcze przez 8 tygodni (4).

Stosowanie leków kortykosteroidowych jest przeciwwskazane we wczesnym okresie pooperacyjnym.

Wnioski:

1. Patogeny grzybicze są ważnym czynnikiem etiologicznym zapaleń rogówki na świecie, szczególnie w tropikalnych strefach klimatycznych.
2. Badania laboratoryjne są niezbędne w celu postawienia prawidłowego rozpoznania i wdrożenia odpowiedniego leczenia.
3. Zastosowanie miejscowych i ogólnych leków przeciwgrzybiczych nowej generacji oraz szybka interwencja chirurgiczna pozwalają na lepszą kontrolę infekcji grzybiczych rogówki, stanowiących jedno z trudniejszych wyzwań diagnostycznych i terapeutycznych w okulistycznej praktyce klinicznej.

Piśmiennictwo:

1. Leck AK, Thomas PA, Hagan M, Kaliyamurty J, Ackuaku E, John M, Newmann MJ, Codjoe FS, Opintan JA, Kalavahy CM, Essumam V, Jesuadasan CA, Johnson GJ: *Aetiology of suppurative corneal ulcers in Ghana and south India, and epidemiology of fungal keratitis*. Br J Ophthalmol 2002, 86, 1211-1215.
2. Neumann M, Sjostrand J: *Central microbial keratitis in a Swedish city population. A three-year prospective study in Gothenburg*. Acta Ophthalmol (Copen) 1993, 71, 160-164.
3. Forster RK: *Conrad Berens Lecture. The management of infectious keratitis as we approach the 21st century*. CLAO J 1998, 24, 175-180.

4. Harissi-Dagher M, Colby K: *Fungal infections of the cornea*. Contemporary Ophthalmology 2006, 5(20), 1-8.
5. Alexandrakis G, Jalali S, Gloor P: *Diagnosis of Fusarium keratitis in an animal model using the polymerase chain reaction*. Br J Ophthalmol 1998, 82, 306-311.
6. Rosa RH Jr., Miller D, Alfonso EC: *The changing spectrum of fungal keratitis on south Florida*. Ophthalmology 1994, 101, 1005-1013.
7. Wilhelmus KR, Robinson NM, Font RA, Hamil MB, Jones DB: *Fungal keratitis in contact lens wearers*. Am J Ophthalmol 1988, 106, 708-714.
8. Mitsui Y, Hanabusa J: *Corneal infections after cortisone therapy*. Br J Ophthalmol 1955, 39, 244-250.
9. Chern KC, Meisler DM, Wilhelmus KR, Jones DB, Stern GA, Lowder CY: *Corneal anesthetic abuse and Candida keratitis*. Ophthalmology 1996, 103, 37-40.
10. Sridhar MS, Gopinathan U, Rao GN: *Fungal keratitis associated with vernal keratoconjunctivitis*. Cornea 2003, 22, 80-81.
11. Verma S, Tuft SJ: *Fusarium solani keratitis following LASIK for myopia*. Br J Ophthalmol 2002, 86, 1190-1191.
12. Fong LP, Ormerod LD, Kenyon KR, Foster CS: *Microbial keratitis complicating penetrating keratoplasty*. Ophthalmology 1988, 95, 1269-1275.
13. Kompa S, Langefeld S, Kirchhof B, Schrage N: *Corneal biopsy in keratitis performed with the microtrephine*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1999, 237, 915-919.
14. O'Day DM, Robinson R, Head WS: *Efficacy of antifungal agents in the cornea. I. A comparative study*. Invest Ophthalmol Vis Sci 1983, 24, 1098-1102.
15. Scott IU, Flynn HW Jr., Feuer W, Pflugfelder SC, Alfonso SC, Forster RK, Miller D: *Endophthalmitis associated with microbial keratitis*. Ophthalmology 1996, 103, 1864-1870.
16. Kuriakose T, Kothari M, Paul P, Jacob R, Thomas R: *Intracameral amphotericin B injection in the management of deep keratomycosis*. Cornea 2002, 21, 653-656.

Praca wpłynęła do Redakcji 20.02.2007 r. (946)
Zakwalifikowano do druku 10.12.2007 r.

Adres do korespondencji (Reprint request to):
dr n. med. Beata Rymgayłło-Jankowska
ul. Chmielna 1
20-079 Lublin

AUGENKLINIK FÜRTH / MVZ FÜRTH

Leitende Ärzte: Dr. Ober – Dr. Scharrer

Wir suchen zum 01.01.2008 oder später

1 Assistenzärztin / Assistenzarzt 1 Oberärztin / Oberarzt

Wir bieten:

- volle Weiterbildungsermächtigung
- leistungsgerechte Dotierung • flexible Arbeitszeiten
- individuelle Urlaubsplanung.

Bei Interesse erbitten wir Ihre schriftliche Bewerbung
(Lichtbild, Lebenslauf, Zeugnisse etc.) an

Herrn Dr. A. Scharrer, Moststraße 12, 90762 Fürth,
z.H. Frau J. Metzger